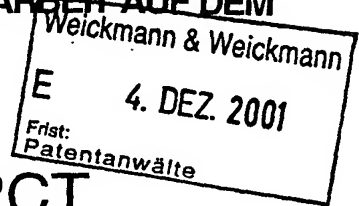


VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE



PCT

An:

WEICKMANN & WEICKMANN
Postfach 860 820
D-81635 München
ALLEMAGNE

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	03.12.2001
----------------------------------	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 11185P WO	WICHTIGE MITTEILUNG
--	----------------------------

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08279	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27/08/1999
--	---	--

Anmelder
SEINFELD, Hugo

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
---	-------------------------------

Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Senkel, H Tel. +49 89 2399-8071
--	--



3
2
1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 11185P WO	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 00/ 08279	International filing date (day/month/year) 24/08/2000	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/08/1999
Applicant SEINFELD, Hugo		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

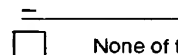
as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

P 00/08279

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/70 A61P31/22 A61P35/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 213 970 A (DIRHEIMER GUY ET AL) 22. Juli 1980 (1980-07-22) das ganze Dokument	1-11,13, 14
X	FR 2 713 487 A (LABO LIFE) 16. Juni 1995 (1995-06-16) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 20 Seite 6 -Seite 10	1,2,10
A	Beispiele 1,5,6	11,12
X	DE 25 47 696 A (BEECHAM GROUP LTD) 28. April 1977 (1977-04-28) Seite 1 -Seite 3 Seite 12, Absatz 4	1,2,10, 11,13,14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No
PCT/EP 00/08279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/70 A61P31/22 A61P35/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 213 970 A (DIRHEIMER GUY ET AL) 22 July 1980 (1980-07-22) the whole document ---	1-11,13, 14
X	FR 2 713 487 A (LABO LIFE) 16 June 1995 (1995-06-16) page 1, line 1 - line 20 page 6 -page 10 A Beispiele 1,5,6	1,2,10 11,12
X	DE 25 47 696 A (BEECHAM GROUP LTD) 28 April 1977 (1977-04-28) page 1 -page 3 page 12, paragraph 4 -----	1,2,10, 11,13,14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 2001

Date of mailing of the international search report

18/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

P EP 00/08279

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4213970 A	22-07-1980	DE 2824411 A	13-12-1979
		AT 367770 B	26-07-1982
		AT 357579 A	15-12-1981
		AU 526125 B	16-12-1982
		AU 4769679 A	13-12-1979
		BE 876739 A	03-12-1979
		DK 230679 A	04-12-1979
		ES 481225 A	16-08-1980
		FI 791774 A	04-12-1979
		FR 2427098 A	28-12-1979
		GB 2022412 A, B	19-12-1979
		IE 48155 B	17-10-1984
		IT 1117170 B	17-02-1986
		JP 54160746 A	19-12-1979
		LU 81348 A	16-12-1980
		NL 7904340 A	05-12-1979
		SE 7904840 A	04-12-1979
FR 2713487 A	16-06-1995	AU 1245595 A	27-06-1995
		CA 2178100 A	15-06-1995
		EP 0670164 A	06-09-1995
		WO 9515761 A	15-06-1995
DE 2547696 A	28-04-1977	NONE	

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. les Aktenzeichen

PCT/EP 00/08279

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4213970 A	22-07-1980	DE 2824411 A	13-12-1979
		AT 367770 B	26-07-1982
		AT 357579 A	15-12-1981
		AU 526125 B	16-12-1982
		AU 4769679 A	13-12-1979
		BE 876739 A	03-12-1979
		DK 230679 A	04-12-1979
		ES 481225 A	16-08-1980
		FI 791774 A	04-12-1979
		FR 2427098 A	28-12-1979
		GB 2022412 A, B	19-12-1979
		IE 48155 B	17-10-1984
		IT 1117170 B	17-02-1986
		JP 54160746 A	19-12-1979
		LU 81348 A	16-12-1980
		NL 7904340 A	05-12-1979
		SE 7904840 A	04-12-1979
FR 2713487 A	16-06-1995	AU 1245595 A	27-06-1995
		CA 2178100 A	15-06-1995
		EP 0670164 A	06-09-1995
		WO 9515761 A	15-06-1995
DE 2547696 A	28-04-1977	KEINE	

PATENT COOPERATION TREATY

Weickmann & Weickmann

E 8 APR. 2002

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Pat. ntanwälte

PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

WEICKMANN, H.
 Kopernikusstrasse 9
 81679 München
 ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 26 March 2002 (26.03.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 11185P WO	
International application No. PCT/EP00/08279	International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)
Applicant SEINFELD, Hugo	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

CA,CN,JP,KP,KR,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,EP,AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CH,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO
 34, chemin des C. Iombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Pascal Pirou

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

2

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 07 May 2001 (07.05.01)	
International application No. PCT/EP00/08279	Applicant's or agent's file reference 11185P WO
International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)	Priority date (day/month/year) 27 August 1999 (27.08.99)
Applicant SEINFELD, Hugo	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 21 March 2001 (21.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Zakaria EL KHODARY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
PCT/EP 00 / 08 279	
Internationales Aktenzeichen	
24 AUG 2000	(24. 08. 2000)
Internationales Anmeldedatum	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) 11185P WO	

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Arzneimittel enthaltend xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide	
Feld Nr. II ANMELDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) SEINFELD, Hugo Königinstraße 69 80539 München DE	<input checked="" type="checkbox"/> Diese Person ist gleichzeitig Erfinder Telefonnr.: Telefaxnr.: Fernschreibnr.:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input checked="" type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
<input type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: <input checked="" type="checkbox"/> Anwalt <input type="checkbox"/> gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Weickmann H., Weickmann F.A., Huber B., Liska H., Prechtel J., Böhm B., Weiß W., Tiesmeyer J., Herzog M., Ruttensperger B., Jordan V. Kopernikusstraße 9, 81679 München DE	Telefonnr.: 089/ 455 63-0 Telefaxnr.: 089/ 455 63-999 Fernschreibnr.: 522 621 wepat d
<input type="checkbox"/> Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn die obige Person als Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	



Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshjan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua und Barbuda | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshjan | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MA Marokko |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mosambik |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algerien | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:



Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Blatt Nr. 3


Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		national Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) (27.08.99) 27. August 1999	199 40 748.7	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

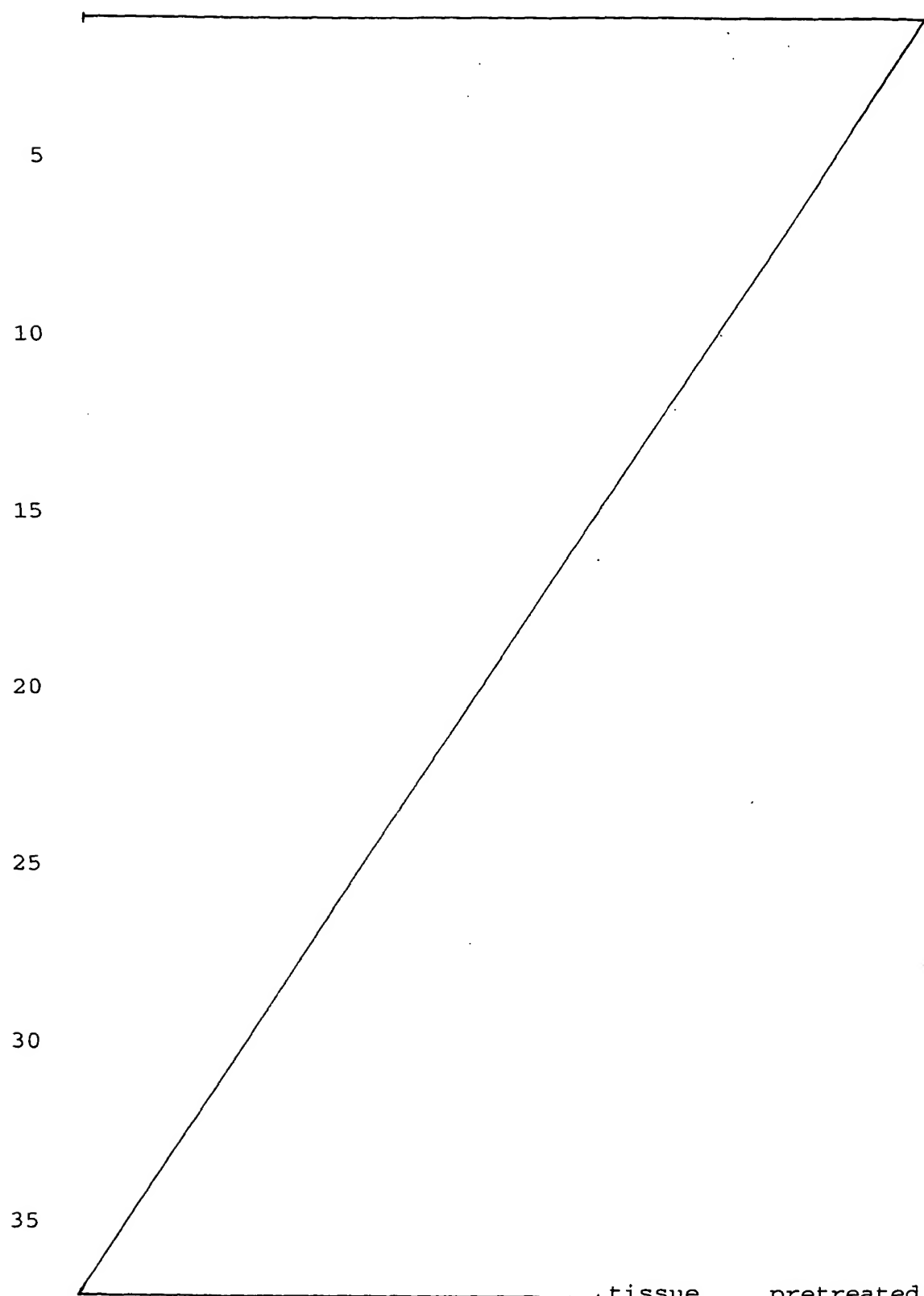
Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE			
al der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchen- behörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche: Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist): Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)		
ISA /			

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE: EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern: Antrag : 3 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 14 Ansprüche : 3 Zusammenfassung : 1 Zeichnungen : Sequenzprotokollteil der Beschreibung : Blattzahl insgesamt : 21	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei: 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung 2. <input checked="" type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht 3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift 5. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet 6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: 7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material 8. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren in computerlesbarer Form 9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten):
bildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS	
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.	
 Dipl.-Chem. Dr. B. Böhm	24. Aug. 2000

Vom Anmeldeamt auszufüllen			
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	(24. 08. 2000)	24 AUG 2000	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:			
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:			
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind):	ISA /		
6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben			

Vom Internationalen Büro auszufüllen



antigens had substantially increased antititers in various immunological examination methods. These results were confirmed further using a number of various antigens in *in vitro* and *in vivo* studies.

5 However, there was no indication that nucleic acids and in particular oligo- and/or polyribonucleotides of xenogeneic origin could be suitable for controlling viral infections.

10 At the same time, especially in the USA, experiments with defined synthetic poly- and oligonucleotides, particularly ribonucleotides, were carried out, which, however, were not pursued any further, due to the high toxicity *in vivo*.

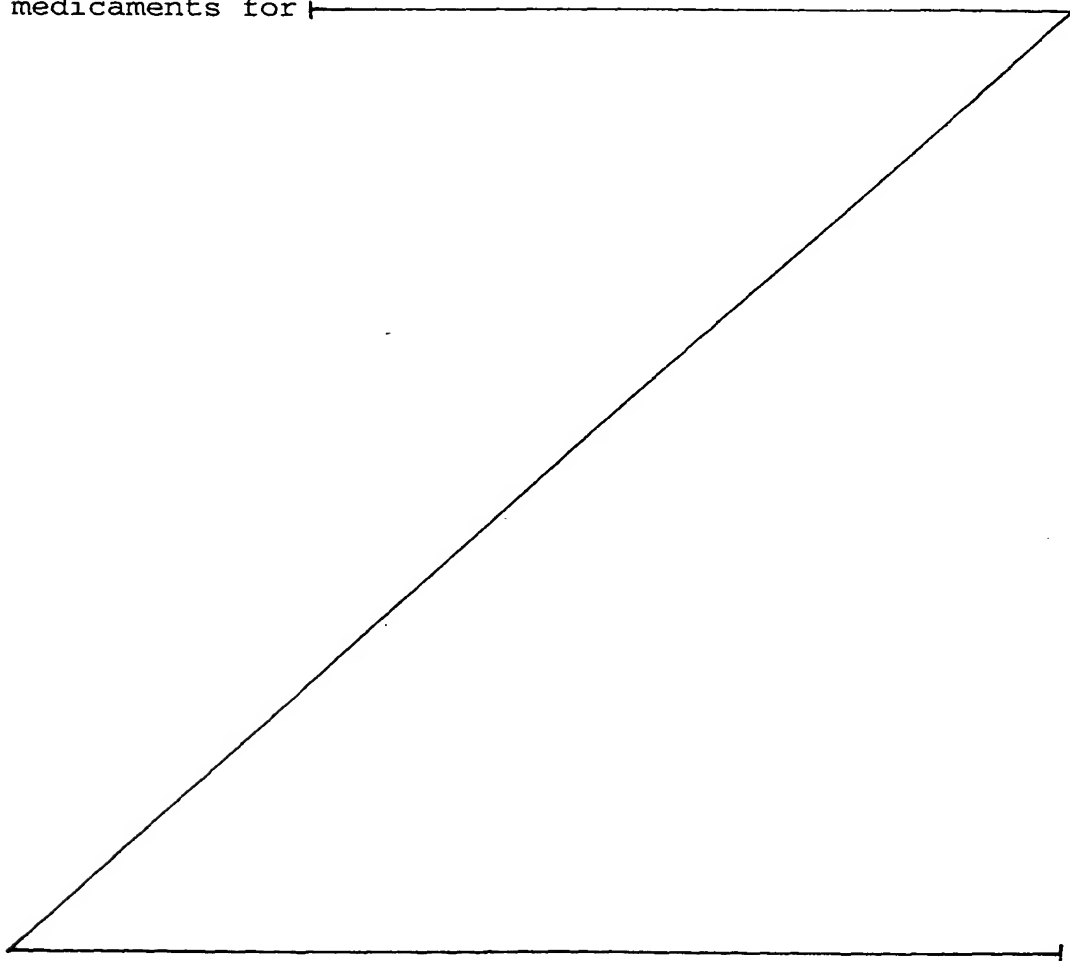
15 US 4,213,970 discloses as an antiviral agent a tRNA preparation which also contains DNA. Said agent is used especially in aqueous medium and has to be readministered daily or every two days. The possibility
20 of preventing recurrence cannot be gathered therefrom. FR 2,713,487 describes a homeopathic agent for the treatment of, *inter alia*, infectious diseases, whose dilution in aqueous solution is typically 10^{-36} so that theoretically it is entirely impossible for the nucleic
25 acid contained therein, which may be DNA or RNA, to be present in said solution.

It was therefore the object of the present invention to provide a medicament which is suitable for the
30 treatment of Herpesviridae infections and also of malignant skin disorders. It was furthermore an object of the invention to provide a medicament which reduces the recurrence rate for lesions of the skin, in particular for lesions caused by viruses.

35 According to the invention, the object is achieved by a medicament which comprises xenogeneic oligo- and/or polyribonucleotides as active substance.



Xenogeneic in accordance with the present invention means that the ribonucleic acid originates from an organism different from the one to be treated therewith, i.e. those oligo- and/or polyribonucleotides which are not from the same organism as that to which the medicament is to be administered. The xenogeneic oligo- and/or polyribonucleotides used according to the invention are preferably those from animal tissue (e.g. bovine tissue, fetal calf tissue), plants and unicellular organisms, preferably from yeast cells (in particular *Saccharomyces cerevisiae*). Preference is given to using oligo- and/or polyribonucleotides of organisms which are evolutionarily as distant as possible from the organism to be treated. Thus, in medicaments for



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 11185P WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08279	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 27/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/70		
Anmelder SEINFELD, Hugo		



1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 21/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 03.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Toulacis, C Tel. Nr. +49 89 2399 8638 



I. Grundlag des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1,3-14 ursprüngliche Fassung

2,2a eingegangen am 27/11/2001 mit Schreiben vom 27/11/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-5 eingegangen am 16/11/2001 mit Schreiben vom 16/11/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08279

☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 5 bezüglich gewerblicher Anwendbarkeit.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 5 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründet Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08279

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-4
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

III

Der Anspruch 5 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruchs kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

V

Ansprüche 1-5

(N) Die Verwendung von xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotiden zur Herstellung eines wasserfreien Arzneimittels zur topischen Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae oder/und Hauttumoren, wobei die therapeutische Anwendung darin besteht daß das genannte Arzneimittel pro Rezidive einmal angewendet wird, ist im zitierten Stand der Technik nicht vorbeschrieben.

(ET) Die Aufgabe vorliegender Anmeldung besteht darin, ein Arzneimittel bereitzustellen, welches zur Behandlung von Herpesviridae-Infektionen, sowie von malignen Erkrankungen geeignet ist und die Rezidivrate senkt (Beschreibung; Seite 2, Zeilen 12-16).

Obengenannte Aufgabe wurde mit dem Arzneimittel gemäß Patentanspruch 1, dadurch gelöst daß das Arzneimittel pro Rezidive nur einmal angewendet wird (Beispiel 2, Seite 13, Zeile 7-10; einmaliges Auftragen und Beobachtung der Patienten über ein Jahr).

Dies ist aus dem zitierten Stand der Technik in naheliegender Weise nicht zu entnehmen.

Dokument US-A-4 213 970 (D1), das den nächsten Stand der Technik repräsentiert, beschreibt die Anwendung eines als tRNA enthaltenden Präparates. Soweit eine topische Anwendung angesprochen wird, wird ausdrücklich darauf hingewiesen daß das Mittel in kurzen Abständen immer wieder anzuwenden ist (D1; Spalte 7, Zeile 15-17, täglich oder jeden zweiten Tag; Spalte 6. Zeile 46-51, jeden zweiten oder dritten Tag).

Dies führt von der Lehre vorliegender Anmeldung hinweg.

(GA) Die gewerbliche Anwendbarkeit ist für die Ansprüche 1 bis 4 gegeben.

Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 5 gewerblich anwendbar ist, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung des Anspruchs abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

VIII

Die Beschreibung ist an die Ansprüche anzupassen (Art. 6 PCT).
Die Angaben in der Beschreibung auf Seite 4, Zeile 4, 21-24, erweckt den Eindruck, daß der Gegenstand, für den Schutz begehrt wird, nicht dem in den Ansprüchen definierten Gegenstand entspricht, und führt daher zur Unklarheit (Artikel 6 PCT), wenn die Beschreibung zur Auslegung der Ansprüche herangezogen wird (vgl. die PCT Richtlinien, III-4.3a).

- 2 -

vorbehandeltes Gewebe oder schwache Antigene in verschiedenen immunologischen Untersuchungsmethoden wesentlich erhöhte Antititer aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden mit einer Anzahl verschiedener Antigene in *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen weiter bestätigt. Es gab jedoch keine Hinweise, daß Nukleinsäuren und insbesondere Oligo- oder/und Polyribonukleotide xenogenen Ursprungs zur Bekämpfung von viralen Infektionen geeignet sein könnten.

Vor allem in den USA wurden zur gleichen Zeit Versuche mit definierten synthetischen Poly- und Oligonukleotiden, besonders Ribonukleotiden angestellt, die aber wegen der hohen Toxizität *in vivo* nicht weiter verfolgt wurden.

Aus der US 4,213,970 ist ein tRNA-Präparat, welches auch DNA enthält, als antivirales Mittel bekannt. Dieses Mittel wird vor allen in wässrigem Medium eingesetzt und muss täglich oder alle zwei Tage erneut angewendet werden. Die Möglichkeit einer Rezidivverhinderung lässt sich daraus nicht entnehmen. In der FR 2,713,487 wird ein homöopathisches Mittel zur Behandlung von u.a. Infektionskrankheiten beschrieben, welches in wässriger Lösung typischerweise eine Verdünnung von 10^{-36} aufweist, sodass die darin enthaltene Nukleinsäure, bei der es sich um DNA oder RNA handeln kann, theoretisch gar nicht mehr vorhanden sein kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Herpesviridae-Infektionen, sowie von malignen Hauterkrankungen geeignet ist. Weiterhin war es eine Aufgabe der Erfindung, ein Arzneimittel bereitzustellen, welches die Rezidivrate bei Läsionen der Haut senkt, insbesondere bei viral verursachten Läsionen.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Arzneimittel, welches als Wirkstoff xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide umfaßt.



- 2a -

Xenogen bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung, daß die Ribonukleinsäure aus einem anderen als dem damit zu behandelnden Organismus stammt, also solche Oligo- oder/und Polyribonukleotide, welche nicht aus demselben Organismus stammen, dem das Arzneimittel
5 verabreicht werden soll. Bevorzugt handelt es sich bei den erfindungsgemäß verwendeten xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotiden um solche aus Tiergeweben (z.B. Rindergewebe, fötales Kälbergewebe), Pflanzen und Einzellern, vorzugsweise aus Hefezellen (insbesondere *Saccharomyces cerevisiae*). Es werden bevorzugt
10 Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus Organismen verwendet, die entwicklungsgeschichtlich dem zu behandelnden Organismus möglichst fernstehen. Bei Arzneimitteln für den

16. Nov. 2001

- 1 -

Internationale Patentanmeldung
PCT/EP00/08279
Seinfeld, Hugo, Prof.

11185P WO/HBwr

Neue Patentansprüche

1. Verwendung von xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotiden zur Herstellung eines wasserfreien Arzneimittels zur topischen Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae oder/und Hauttumoren, wobei das Arzneimittel pro Rezidive einmal angewendet wird.
2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Arzneimittel zusätzlich physiologisch annehmbare Träger-, Hilfs-, Verdünnungs- oder/und Zusatzstoffe umfasst.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass die xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus Organismen stammen, die entwicklungsgeschichtlich dem zu behandelnden Organismus fern stehen.
4. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von durch Herpes Simplex Virus oder/und Varicella Zoster Virus hervorgerufenen Läsionen der Haut oder/und Schleimhaut.
5. Verfahren zur Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae oder/und Hauttumoren,
dadurch gekennzeichnet,
dass man einem einer solchen Behandlung bedürftigen Patienten oder Tier xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide in wasserfreier

- 2 -

Zubereitung in einer wirksamen Menge von 0,1 mg aufwärts pro
Doseinheit einmal pro Rezidive verabreicht.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 11185P WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/08279	International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)	Priority date (day/month/year) 27 August 1999 (27.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/70		
Applicant SEINFELD, Hugo		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 March 2001 (21.03.01)	Date of completion of this report 03 December 2001 (03.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08279

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1,3-14 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____ 2,2a _____, filed with the letter of _____ 27 November 2001 (27.11.2001)
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-5 _____, filed with the letter of _____ 16 November 2001 (16.11.2001)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08279

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 5

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 5
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See the supplemental box

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/08279

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Claim 5 relates to subject matter which in the view of this authority falls within PCT Rule 67.1(iv). For this reason no report has been established on the industrial applicability of the subject matter of this claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/08279

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 5	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 5	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 4	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Claims 1-5

(N) The cited prior art does not disclose the use of xenogenic oligo- and/or polyribonucleotides to produce a non-aqueous pharmaceutical preparation for the topical treatment of *Herpes viridae* infections and/or skin tumours, wherein the therapeutic use consists in that the said preparation is used once per recurrence.

(ET) The problem addressed by the present application consists in providing a pharmaceutical preparation which is suitable for treating *Herpes viridae* infections and malign conditions and which reduces the rate of recurrence (description: page 2, lines 12-16).

The above-mentioned problem is solved with the pharmaceutical preparation claimed in Claim 1 by using the preparation only once per recurrence (Example 2, page 13, lines 7-10: single application and monitoring of patients over one year).

This is not obviously apparent from the cited prior art.

Document US-A-4 213 970 (D1), which represents the closest prior art, describes the application of a preparation containing t-RNA. Insofar as a topical application is discussed, it is stated explicitly that the agent must be applied repeatedly at short intervals (D1: column 7, lines 15-17, daily or every second day; column 6, lines 46-51, every second or third day).

This points away from the teaching of the present application.

(IA) Industrial applicability is established for Claims 1 to 4.

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of the subject of present Claim 5. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it may, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a pharmaceutical preparation for a new medical use.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/08279

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The description should be brought in line with the claims (PCT Article 6).

The statements in the description on page 4, lines 4, 21-24, give the impression that the matter for which protection is sought does not correspond to the matter defined in the claims, and therefore lead to a lack of clarity (PCT Article 6) when the description is used in the interpretation of the claims (cf. PCT Guidelines Ch. III, 4.3a).

(19) World Intellectual Property Organization

International Bureau

WIPO

(43) International publication date

8 March 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) International publication number

WO 01/15704 A1

(51) International patent classification⁷: A61K 31/70,
A61P 31/22, 35/04

(21) International application number: PCT/EP00/08279

(22) International filing date: 24 August 2000 (24.08.2000)

(25) Language of filing: German

(26) Language of publication: German

(30) Data relating to the priority:
199 40 748.7 27 August 1999 (27.08.1999) DE

(71) Applicant and

(72) Inventors: SEINFELD, Hugo [DE/DE]; Königinstrasse 69,
D-80539 Munich (DE).

(74) Attorneys: WEICKMANN, H. etc.; Kopernikusstrasse 9,
81679 Munich (DE).

(81) Designated states (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,

DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated states (regional): ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- With the International Search Report.
- Before expiry of the period provided for amending the claims, will be republished if such amendments are received.

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

As printed

WO 01/15704 A1

(54) Title: MEDICAMENTS THAT CONTAIN XENOGENIC OLIGO- OR/AND POLYRIBONUCLEOTIDES

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ENTHALTEND XENOGENE OLIGO- ODER/UND POLYRIBONUKLEOTIDE

(57) Abstract: The invention relates to medicaments that contain xenogenic oligo- or/and polyribonucleotides as the effective component. The invention further relates to the use of said xenogenic oligo- or/and polyribonucleotides for treating herpesviridae infections and skin tumors.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die als wirksamen Bestandteil xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide enthalten. Weiterhin betrifft sie die Verwendung dieser xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide zur Behandlung von Infektionen durch Herpes viridae und Hauttumoren.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. März 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/15704 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/70,
A61P 31/22, 35/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08279

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. August 2000 (24.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 748.7 27. August 1999 (27.08.1999) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SEINFELD, Hugo [DE/DE]; Königinstrasse
69, D-80539 München (DE).

(74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9,
81679 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MEDICAMENTS THAT CONTAIN XENOGENIC OLIGO- OR/AND POLYRIBONUCLEOTIDES

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ENTHALTEND XENOGENE OLIGO- ODER/UND POLYRIBONUKLEOTIDE

(57) Abstract: The invention relates to medicaments that contain xenogenic oligo- or/and polyribonucleotides as the effective component. The invention further relates to the use of said xenogenic oligo- or/and polyribonucleotides for treating herpesviridae infections and skin tumors.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die als wirksamen Bestandteil xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide enthalten. Weiterhin betrifft sie die Verwendung dieser xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide zur Behandlung von Infektionen durch Herpes viridae und Hauttumoren.

WO 01/15704 A1

Arzneimittel enthaltend xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel, die als wirksamen Bestandteil xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide enthalten. Weiterhin betrifft sie die Verwendung dieser xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide zur Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae und Hautmalignitäten.

Hintergrund der Erfindung

Viren aus der Familie der Herpesviridae sind weltweit verbreitete Pathogene, für welche die meisten Vertebraten anfällig sind. Die wichtigsten humanen Herpesviren sind Herpes Simplex Virus 1 und 2 (HSV-1, HSV-2), Varicella Zoster Virus (VZV) und Humaner Cytomegalovirus (HCMV). HSV ruft in immunokompetenten Individuen Läsionen der Haut oder Schleimhäute hervor, die als Rezidive mit unterschiedlicher Häufigkeit immer wiederkehren können. Man unterscheidet verschiedene Herpesviren nach der Lokalität der Läsionen, z.B. Herpes labialis oder Herpes genitalis etc.

Die bisherigen Behandlungsmethoden für solche Viren zielen hauptsächlich auf eine Hemmung der viralen Replikation ab, z.B. mit Acyclovir, als bekannter Inhibitor der viralen DNA-Polymerase. Allerdings kann das Virus mit der Zeit resistent gegen Acyclovir werden, dies trifft insbesondere für Herpes Simplex zu. Zudem verschaffen herkömmliche Mittel zwar Linderung bei akuten Läsionen, können jedoch Rezidive nicht wirksam verhindern.

Ende der 60er und anfangs der 70er Jahre fand man im Rahmen der Transplantationsforschung, daß mit xenogenen heterogenen Nukleinsäuren vorbehandeltes Gewebe oder schwache Antigene in verschiedenen immunologischen Untersuchungsmethoden wesentlich erhöhte Antititer

- 2 -

aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden mit einer Anzahl verschiedener Antigene in *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen weiter bestätigt. Es gab jedoch keine Hinweise, daß Nukleinsäuren und insbesondere Oligo- oder/und Polyribonukleotide xenogenen Ursprungs zur Bekämpfung von viralen Infektionen geeignet sein könnten.

Vor allem in den USA wurden zur gleichen Zeit Versuche mit definierten synthetischen Poly- und Oligonukleotiden, besonders Ribonukleotiden angestellt, die aber wegen der hohen Toxizität *in vivo* nicht weiter verfolgt wurden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Herpesviridae-Infektionen, sowie von malignen Hauterkrankungen geeignet ist. Weiterhin war es eine Aufgabe der Erfindung, ein Arzneimittel bereitzustellen, welches die Rezidivrate bei Läsionen der Haut senkt, insbesondere bei viral verursachten Läsionen.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Arzneimittel, welches als Wirkstoff xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide umfaßt.

Xenogen bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung, daß die Ribonukleinsäure aus einem anderen als dem damit zu behandelnden Organismus stammt, also solche Oligo- oder/und Polyribonukleotide, welche nicht aus demselben Organismus stammen, dem das Arzneimittel verabreicht werden soll. Bevorzugt handelt es sich bei den erfindungsgemäß verwendeten xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotiden um solche aus Tiergeweben (z.B. Rindergewebe, fötales Kälbergewebe), Pflanzen und Einzellern, vorzugsweise aus Hefezellen (insbesondere *Saccharomyces cerevisiae*). Es werden bevorzugt Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus Organismen verwendet, die entwicklungsgeschichtlich dem zu behandelnden Organismus möglichst fernstehen. Bei Arzneimitteln für den

- 3 -

Menschen wird somit vorzugsweise RNA aus Tiergeweben oder besonders bevorzugt aus Pflanzen oder Einzellern, wie etwa Hefe, verwendet.

Der Erfindung liegen Untersuchungen mit RNA-Präparationen bei Herpes-
5 Infektionen zugrunde. Dabei stellte sich heraus, daß das Auftragen von isolierter xenogener RNA auf Hautläsionen von Patienten mit Herpes Simplex labialis, Herpes Simplex cruris disseminata und Herpes Simplex genitalis, abgesehen von der immediaten Wirkung auf die Läsionen selbst, darüberhinaus überraschenderweise auch die Rezidivrate bei Patienten, die
10 während des Jahres unter häufig wiederkehrenden Rezidiven litten, signifikant senkte. Dann wurde gefunden, daß die genannte RNA auch bei Hauttumoren z.B. Basaliomen ähnlich wirksam ist.

Die erfindungsgemäß verwendeten Oligo- oder/und Polyribonukleotide sind
15 untoxisch und allein nicht antigen.

Es können Präparationen der Gesamt-RNA und deren Salze und Verbindungen wirksam eingesetzt werden. Besonders ist tRNA bevorzugt. Als Art der Gewinnung von erfindungsgemäß verwendbaren RNAs ist
20 insbesondere die Phenolextraktion bevorzugt, speziell die hierin als Methode I und II bezeichneten Verfahren.

Die wirksame Menge der xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide per Dosierung ist bei jedem Patienten von verschiedenen Faktoren abhängig, z.B.
25 Lokalisation der Läsionen oder Größe und Ausdehnung der betroffenen Fläche, sowie der Art der Verabreichung. Die Dosierbreite liegt ab 0,1 mg aufwärts pro Dosiseinheit. Die untere Mengengrenze pro Dosiseinheit liegt bevorzugt bei mindestens 0,5 mg, stärker bevorzugt bei mindestens 2 mg, noch stärker bevorzugt bei mindestens 5 mg; und die obere Grenze liegt
30 bevorzugt bei 5 mg, stärker bevorzugt bei 20 mg, noch stärker bevorzugt bei 10 mg.

- 4 -

Bevorzugt enthält das Arzneimittel der Erfindung die xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide in wesentlich wasserfreier Form, beispielsweise als Flocken, Pulver, Granulat, Salbe oder dgl. Die Oligo- oder/und Polyribonukleotide können jedoch auch als Lösung in Wasser oder einem anderen Lösungsmittel vorliegen.

Zusätzlich kann das erfindungsgemäße Arzneimittel physiologisch annehmbare Träger-, Hilfs-, Verdünnungs- oder/und Zusatzstoffe oder/und Adjuvantien umfassen.

Die galenischen Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide enthalten, können für eine orale Anwendung als Tabletten, Lutsch- und Kautabletten, flüssige Suspensionen, in Pulverform oder Granulaten, Emulsionen, in harten oder weichen Kapseln, in Syrup oder Elixier, als Retardform oder als osmotische Kapsel für eine langsame Freigabe konfektioniert sein.

Eine andere galenische Form mit besonders vorteilhafter Wirkung sind wasserfreie Salben aus PEG-Mischungen.

Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise topisch, aber auch oral, parenteral, rektal oder durch Inhalation. Der Ausdruck parenteral bezieht sich hier auf subkutane, intravenöse, intramuskuläre und intrasternale Injektionen oder Infusionstechniken.

Für die topische Anwendung wird die angewendete Gesamt-RNA oder tRNA bevorzugt als Pulver oder PEG-Salbe (also in wasserfreier Form) auf die betroffene Stelle aufgebracht, bei Pulver gegebenenfalls kann die Haut leicht angefeuchtet werden. Diese läßt man bevorzugt an der Luft offen austrocknen.

- 5 -

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Arzneimittelformulierung zur Behandlung von durch Herpesviridae verursachten Krankheiten, das auch die Häufigkeit von Rezidiven bei diesen Krankheiten vermindert. Besonders bevorzugt ist das erfindungsgemäße Mittel zur Behandlung von durch Herpes Simplex Viren und Herpes Zoster (VZV) hervorgerufenen Läsionen, z.B. bei Läsionen und Rezidiven, die von Herpes Simplex labialis (Lippenbläschen) und genitalis verursacht werden.

Ebenfalls sind xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide und das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung von Hautmalignitäten, wie etwa Basaliomen, geeignet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der genannten xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herpesviridae-Erkrankungen und Hauttumoren.

Vorzugsweise wird jeweils bei einer Läsion oder einer Rezidive eine Behandlung so früh wie möglich durchgeführt, wobei eine einmalige Anwendung bereits die Häufigkeit des Wiederauftretens vermindert.

Zusätzlich zur Therapierung von Menschen mit den xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide dieser Erfindung können auch Warmblütler wie z.B. Pferde, Rinder, Schafe etc. so behandelt werden.

Die Erfindung wird weiter durch die nachfolgenden Beispiele und Versuchsergebnisse erläutert.

Beispiele

Beispiel 1

5 Gewinnung der erfindungsgemäß verwendbaren Oligo- oder/und Polyribonukleotide

Die einschlägige Literatur beschreibt zahlreiche Methoden zur Gewinnung von Nucleinsäuren, Nukleotiden und Nukleosiden, die jedem einschlägig
10 Erfahrenen bekannt sind. Zwei Methoden mit geringen Modifikationen, beide auf Phenolisierung beruhend, kommen hier vorzugsweise zur Anwendung, Methode I zur Gewinnung der Gesamt-RNA (Georgiev, G. P. und Mantieva, V. L., Biochim. Biophys. Acta 61, 153 (1962)) und Methode II zur Gewinnung der tRNA (Bauer, S. et al., Biotechnology and Bioengineering
15 15, 1081 (1973)). Beide Methoden dienen der Extraktion größerer Mengen.

Methode I

Eine 15 % Suspension von Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) wurde in
20 Puffer (A) [0,001 M EDTA, 0,01 M Tris-HCl Puffer, pH 5–6, 25 % Sucrose, 0,5% SDS (Natriumdodecylsulfat), 0,3% Na-Desoxycholat] wurde in einem Waring Blendor bei 10 °C mit 3000 UPM 3 Minuten lang homogenisiert. Das Homogenat wurde mit dem gleichen Volumen der Lösung (B) [80% rekristallisiertes Phenol in Puffer (A), 0,1 % 8-Hydroxychinolin, 1,2 %
25 Diethylpyrocarbonat] versetzt und dann 30 Minuten bei 60 °C langsam gerührt. Alle Pufferlösungen wurden mit deionisiertem Wasser hergestellt, das vorher mit Bentonit aufgeschüttelt worden war. Danach wurde das phenolisierte Homogenat bei Raumtemperatur, ca. 20 °C, 15 Minuten mit 10.000 g zentrifugiert. Die wäßrige Phase wurde abgezogen, die Phenol-
30 und die Zwischenphase wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit dem gleichen Volumen eines 1:1 Gemisches der Lösung (B) und Chloroform-Isoamylalkohol (96:4) versetzt und wie oben beschrieben extrahiert. Die

- 7 -

wäßrige Phase wurde 3 Mal mit einem halben Volumen Diethylether ausgeschüttelt, um das restliche Phenol zu entfernen. Die Lösung wurde auf 2% Natriumacetat gebracht und die RNA mit 2,5 Volumina absoluten Ethanols ausgefällt.

5

Die gefällte RNA wurde bei 0°C und 5000 UPM abzentrifugiert und in einem eiskalten 0,01 M Tris-HCl Puffer, pH 7,0, und 0,001 M MgCl₂ aufgenommen. Zum Abbau eventueller DNA wurde die Lösung mit elektrophoretisch reiner pankreatischer DNase (4 µg/ml) versetzt und während 3 Stunden bei 22°C inkubiert. Dann wurden Proteinreste, die DNase und die RNasen mit Pronase (10 µg/ml) während 3 Stunden bei 37°C verdaut. Während dieser Zeit wurde auch die Pronase durch Selbstverdauung zerstört. Die RNA-Lösung wurde wie oben beschrieben mit der Lösung (B) 20 Minuten bei 60°C unter sanftem Rühren extrahiert, die Phasen durch Zentrifugation getrennt, die wäßrige Phase abgezogen und mit Diethylether ausgeschüttelt. Nach Zusatz von Natriumacetat (Endkonzentration 2%) wurde die RNA mit 2,5 Volumina Ethanol gefällt und abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde in kaltem 2 %-igen Natriumacetat aufgenommen, mit 2,5 Volumina Ethylalkohol gefällt und über Nacht bei -20°C im Alkoholgemisch stehen gelassen. Dann wurde das Präzipitat abzentrifugiert, zweimal mit 75 %-igem, zweimal mit absolutem Ethanol und zweimal mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Wärmeschrank wurde eine lockere, trockene RNA erhalten, die in einem dunklen Glasgefäß bei Raumtemperatur gelagert wurde.

25

Methode II

Diese Methode dient auch zur Extraktion großer Hefemengen (Kilogrammengen).

30

Ein gegebenes Gewicht Hefe wurde in der vierfachen Menge Puffer (A) (s. oben Methode I) im Kälteraum homogenisiert. Dem Homogenat wurden

- 8 -

40% Vol./Vol. der Phenollösung (B) und 5 % Gew./Vol. Eiswürfel aus deionisiertem Wasser zugesetzt und 30 Minuten lang gerührt. Der Überstand wurde abgesaugt und noch zweimal, wie unter Methode I beschrieben, phenolisiert. Die wäßrigen Überstände wurden in einem Gefäß gesammelt, in dem sich eine DEAE-Cellulose-Aufschwemmung (ca. 10 % Gew./Vol., Whatman DE-22), entsprechend dem halben Volumen der gesammelten Überstände, befand. Die DEAE Aufschwemmung wurde 30 Minuten durch Rühren in Suspension gehalten. Dann ließ man die DEAE während einer Stunde sedimentieren. Der Überstand wurde abgesaugt. Inzwischen wurden die Zwischen- und die Phenolphase noch zweimal mit der aliquoten Menge der Lösung (C) (83 % deionisiertes Wasser, 15 % Gew./Vol. Eiswürfel, 2 % Mg-acetat-Konzentrat [0,5M Mg-acetat in 0,25 Mercaptoethanol] 30 Minuten lang gerührt und dann 70-80 Minuten separieren gelassen. Die wäßrigen Überstände wurden in das Gefäß mit der DEAE übertragen, wieder gerührt und sedimentieren gelassen. Der Überstand wurde abgesaugt und die DEAE, wie oben, erst mit Lösung C zweimal, dann nochmals mit Lösung (D) (2 Volumen Mg-acetat Konzentrat, 2 Volumen NaCl-Konzentrat [3,75 M NaCl in Wasser], 0,2 Volumen Tris-HCl Konzentrat [2,5 M Tris-HCl, pH 7,5 in Wasser, 96 Volumen Wasser]) gewaschen.

Die DEAE-Cellulose wurde dann in eine Säule gepackt, die unten abgeschlossen war. Alle weiteren Schritte wurden im Kaltraum bei 4°C ausgeführt. Die Säule wurde mit der 12-fachen Menge des Säuleninhalts der Lösung (D), Flußgeschwindigkeit 1, 4 l /h, (nur durch Schwerkraft) gewaschen. Dann wurde die tRNA mit Lösung E [2 Volumen Mg-acetat-Konzentrat, 0,2 Volumen Tris-HCl-Konzentrat, 14 Volumen Na-Cl-Konzentrat, und 84 Volumen Wasser, Endkonzentration von NaCl 0,525 M, mit einem Fluß von 3 l/h eluiert. Die Fraktionen, die mehr als 35 $A_{260\text{ nm}}$ Einheiten/ml enthielten, wurden vereint und mit 1,5 Volumen Ethanol ausgefällt. Der weitere Vorgang entsprach Methode I.

Alternativ kann das letzte Präzipitat in Wasser aufgenommen und lyophilisiert werden.

Eine Variante dieser Methode ist die übliche Phenolisierung des Ausgangsmaterials: Aus der Oberphase wird die Roh-tRNA mit Isopropanol gefällt. Der Niederschlag wird nach der Zentrifugation mit dem Natriumacetatpuffer extrahiert und an der DEAE-Zellulose chromatographiert. Die Elution erfolgt mit dem Natriumacetat/Natriumchlorid-Gradienten, wie sie den in der Materie bewanderten Biochemikern bekannt ist. Die geeigneten Fraktionen, s. oben, werden mittels Quotientenmessung bestimmt und vereinigt. Die tRNA wird mit Ethanol gefällt, der Niederschlag wie oben aufgenommen und vorzugsweise lyophilisiert.

Die folgenden Tests wurden zur Untersuchung der Reinheit der Gesamt-RNA und der tRNA und zu deren Charakterisierungen angewendet:

Eiweiß wurde nach Lowry, O.H. et al. (J. Biol. Chem. 193, 265 (1951)) und durch $A_{260}/A_{280} \cong 2$, DNA nach Dische (Mikrochemie 8, 4 (1930)), Gesamt-RNA nach Meijbaum (Physiol. Chem. 258, 117 (1939)), quantitative Bestimmung der tRNA und des Aminosäureeinbaus nach Sprinzl und Sternbach (Methods in Enzymology 59, 182 (1979)), Toxizität nach M. Nöldner (persönliche Mitteilung), Pyrogenfreiheit *in vitro* nach DAB 1997 (LAL-Test) und *in vivo* nach Ph.Eur. / DAB 1997 bestimmt.

Ergebnisse der Untersuchungen:

(Eigenschaften der Gesamt-RNA und der tRNA, Durchschnittswerte aus zehn Testungen)

Absorption

$$A_{260}/A_{280} \cong 1,94 - 2,0$$

- 10 -

C, H, N Analyse

C	32,67	32,42
H	5,22	5,20
N	2,29	2,00

5 mit korrespondierenden Werten verschiedener Gesamt- und tRNAs.

UV und IR Spektren

Die UV- und IR-Spektren variieren, sie sind fast gleich, aber nicht identisch, entsprechend biologischen Substanzen.

10

Molekulargewicht

Gesamt- und tRNA aus Hefe \cong 22000-27000 Dalton Durchschnittswert, variierend bei verschiedenen Präparationen ;

15	Protein	DNA (Gesamtinhalt)
	2,3 %	neg. Gesamt-RNA Saccharomyces cerevisiae
	1,9 %	neg. tRNA Saccharomyces cerevisiae
	0,9 %	neg. Gesamt-RNA bovinen Ursprungs

20 Durchschnittliche, allgemein übliche Qualität. Verbesserte Reinheit brachte bei unverhältnismäßigem höheren Aufwand keine signifikant verbesserte therapeutische Wirkung.

Aminosäureneinbau bei tRNA, Mittelwert von 10 Untersuchungen

25	Lysin	69 - 85	pMol / A ₂₆₀ Einheit
	Phe	41 - 55	
	Ser	39 - 50	
	Val	77 - 90	

30 Diese Mittelwerte ändern sich bei Hefen verschiedener Lots im angegebenen Rahmen.

Toxizität

Prüfung auf akute Toxizität an der Maus:

Tiere: NMRI Mäuse, männlich, Fa. Janvier, Frankreich

5 Applikation: intravenös in eine Schwanzvene

Beobachtungsdauer: 24 Stunden

Stichprobenumfang: n = 10 in der höchsten Konzentration

Testsubstanz: a. bovine Gesamt RNA

b. tRNA aus Biehefe (*Saccharomyces cerevisiae*)

10 Lösungsmittel: 0,9% NaCl in Wasser p.i.

Ergebnis:

Bis zu einer maximalen Dosierung von 1g/kg/10ml i.v. zeigten die Versuchstiere innerhalb des Beobachtungszeitraums von 24 Stunden
15 keinerlei Auffälligkeiten.

Pyrogenfreiheit

A. Der Pyrogengehalt der Gesamt-RNA sowie der t-RNA, beide wie bisher beschrieben, wurde mit dem In-vitro-Test auf Endotoxine nach
20 DAB 1997 (LAL TEST) und an Kaninchen nach Ph. Eur. /DAB 1997 bestimmt.

1. Gesamt-RNA

Endotoxin Standard EC 5

25 Amoebozytenlysat

- Deklarierte Empfindlichkeit: 0,06 EU/ml

- Gefundene Empfindlichkeit: 0,06 EU/ml

Prüflösung: 100mg RNA gelöst in 20ml Wasser-LAL (0,5%)

30 Ergebnis:

Der Endotoxingehalt der Prüflösung 0,5% 1:5 mit Wasser-LAL verdünnt:
< 0,03 EU/ml.

2. tRNA

Endotoxin Standard EC 5

Amoebocytenlysat

- Deklarierte Empfindlichkeit: 0,06 EU/ml

5 - Gefundene Empfindlichkeit: 0,06 EU/ml

Prüflösung: 100mg RNA gelöst in 20ml Wasser-LAL (0,5%)

Ergebnis:

Der Endotoxingehalt der Prüflösung 0,5% 1:10 mit Wasser-LAL verdünnt:

10 < 0,03 EU/ml.

B. In Vivo Prüfung auf Pyrogenfreiheit nach Ph.Eur. /DAB 1997

1. Gesamt-RNA

Prüflösung 1% der Testsubstanz in pyrogenfreiem Wasser p.i.

15 Dosis: 1,0 ml/Tier

Tiere: 3 Kaninchen, entsprechend DAB 1997

Ergebnis:

Summe der Temperaturdifferenzen von 3 Kaninchen war 1,05 °C, Pyrogene
20 sind somit nicht nachweisbar.2. tRNA

Prüflösung 1% der Testsubstanz in pyrogenfreiem Wasser p.i.

Dosis: 1,0 ml/Tier

25 Tiere: 2 mal 6 Kaninchen, entsprechend DAB 1997

Ergebnis:

a. Summe der Temperaturdifferenzen von 6 Kaninchen: 5,40 °C

b. Summe der Temperaturdifferenzen von 6 Kaninchen: 4,10 °C,

30 Pyrogene nachweisbar.

Beispiel 2Nachweise der Wirksamkeit der Substanzen dieser Erfindung

70 Patienten, davon 40 mit Herpes Simplex I (H. labialis und 30 Patienten
5 mit Herpes Simplex II (H. genitalis), alle mit häufigen Rezidiven wurden mit
Gesamt-RNA behandelt. Die RNA entstammte aus Extraktionen von
bovinem fötalem Gewebe, ausgenommen Leber. Die pulverförmige RNA
wurde auf die leicht angefeuchteten Läsionen, 5 bis 10 mg je nach Größe
der Läsion, aufgebracht und trocknen gelassen. Alle Patienten wurden über
10 1 Jahr beobachtet.

5 Patienten waren in Bezug auf Rezidiven Non-Responder, 7 Patienten
konnten wegen mangelnder Compliance nicht ausgewertet werden. Der
Rest der Patienten, die sonst jährlich mehrere Rezidiven hatten, wiesen
15 einen signifikanten Rückgang der Rezidiven auf. Die Auswertung erfolgte
mittels des non-parametrischen Mann-Whitney U Tests. Die Signifikanz der
Ergebnisse war $p < 0,001$. (SPSS, Npar, Mann-Whitney U-Test)

In einer Doppelblindstudie mit einer Beobachtungszeit von 1 Jahr wurden
20 zwei Gruppen von je 100 Patienten mit Herpes Simplex labialis und Herpes
Simplex genitalis mit mehr als 4 Rezidiven pro Jahr mit boviner Gesamt-RNA
wie oben oder mit tRNA aus Bierhefe behandelt. Die Auswertung erfolgte
nach einem Jahr mit dem Programm SPSS, Npar TEST: Mann-Whitney und
 χ^2 -Test.

25 Im Vergleich mit den Placebopatienten war der Rückgang der Rezidiven
hochsignifikant: bei beiden war $p < 0,001$. Der Unterschied zwischen den
beiden RNA war nicht groß.

30 Diese Ergebnisse rechtfertigen den Einsatz der RNA bei Patienten,
besonders da keinerlei Nebenwirkungen oder toxische Erscheinungen über
mehrere Jahre zu beobachten waren.

- 14 -

Bei Anwendung der beschriebenen Substanzen bei facialem Herpes Simplex bei Patienten, die auch ein faciales Basaliom hatten, wurde festgestellt, daß dieses zurückging. Daher umfaßt die Indikation des erfindungsgemäßen Mittels auch Malignitäten.

Ansprüche

1. Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Herpesviridae-
5 Infektionen oder/und von Hauttumoren,
dadurch gekennzeichnet,
daß es als Wirkstoff xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide
umfaßt.
- 10 2. Arzneimittel nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß es zusätzlich physiologisch annehmbare Träger-, Hilfs-,
Verdünnungs- oder/und Zusatzstoffe umfaßt.
- 15 3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Wirkstoff Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus
Tergeweben, Pflanzen oder/und Einzellern umfaßt.
- 20 4. Arzneimittel nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Wirkstoff Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus Hefezellen
umfaßt.
- 25 5. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Wirkstoff xenogene tRNA umfaßt.
- 30 6. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Wirkstoff durch Phenolextraktion gewonnene xenogene
Oligo- oder/und Polyribonukleotide umfaßt.

7. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotide aus
Organismen stammen, die entwicklungsgeschichtlich dem zu
behandelnden Organismus fern stehen.
8. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Oligo- oder/und Polyribonukleotide in wasserfreier Form
vorliegen.
9. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß es in einer zur topischen Verabreichung geeigneten Form
vorliegt.
10. Verwendung von xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotiden zur
Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae oder/und
Hauttumoren.
11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von durch Herpes
Simplex Virus oder/und Varicella Zoster Virus hervorgerufenen
Läsionen der Haut oder/und Schleimhaut.
12. Verwendung nach Anspruch 10 zu Behandlung von Basaliomen.
13. Verwendung von xenogenen Oligo- oder/und Polyribonukleotiden zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Infektionen durch
Herpesviridae oder/und Hauttumoren.
14. Verfahren zur Behandlung von Infektionen durch Herpesviridae
oder/und Hauttumoren,

dadurch gekennzeichnet,
daß man einem einer solchen Behandlung bedürftigen Patienten oder
Tier xenogene Oligo- oder/und Polyribonukleotide in einer wirksamen
Menge von 0,1 mg aufwärts pro Dosisseinheit verabreicht.



4

5

6

7